

7. Sonveaux P., Lobysheva I.I., Feron O., McMahon T.J. Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin: role in oxygen delivery // Physiology. – 2007. – Vol. 22. – P. 97-112.

8. Sumbayev V.V., Yasinska I.M. Mechanisms of hypoxic signal transduction regulated by reactive nitrogen species // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 65, № 5. – P. 399-406.

9. Weber R.E., Fago A. Functional adaptation and its molecular basis in vertebrate hemoglobins, neuroglobins and cytoglobins // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2004. – Vol. 144, № (2-3). – P. 141-159.

## **РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**Максимович Н. Е.**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
Беларусь*

Учитывая наличие структурных компонентов с NO-продуцирующей активностью в головном мозге, ранее было сформулировано представление о нитрергической, или нитроксидергической системе головного мозга [1, 2].

Ее основными компонентами являются нейрональный и экстранейрональный. Нейрональный компонент представлен нейронами мозга, образующими при участии нейрональной изоформы NO-синтазы (nNOS) оксид азота (NO) в качестве медиатора многих процессов, таких как память, поведение, узнавание, память, обучение, эмоции и др. По данным литературы NO может изменять импульсную активность нейронов мозга, а также влиять на синтез и секрецию ими различных нейромедиаторов (аспартата, дофамина, ацетилхолина и др.).

В качестве медиатора периферических неадренергических, нехолинергических нервных окончаний, впоследствии получивших название нитроксидергических, NO участвует в регуляции тонуса периферических кровеносных сосудов.

Образование NO может осуществляться как конститутивными (эндотелиальной и нейрональной) изоформами NOS, так и индуцируемой изоформой NOS или iNOS. В головном мозге NO продуцируется также экстранейрональными источниками (эндотелием кровеносных сосудов и тромбоцитами - при участии эндотелиальной изоформы фермента), а также клетками глии, лейкоцитами при участии iNOS. Факторами активизации

iNOS, продуцирующей NO в гораздо больших количествах, являются липополисахариды,  $\gamma$ -интерферон, а также цитокины, образование которых связано с действием факторов воспалительной природы.

NO участвует в регуляции мозгового кровотока путем вазодилатации, ингибирования адгезии, агрегации тромбоцитов, препятствуя развитию тромбоза. Эффект NO в основном связан с влиянием на гемовую группу растворимой (цитозольной) формы гуанилатциклазы. Активированный фермент синтезирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) - активный внутриклеточный посредник, регулирующий работу мембранных ионных каналов, процессы фосфорилирования белков (через протеинкиназы), активность фосфодиэстеразы, а также другие реакции, отвечающие за механизмы вазодилатации, антиагрегационные и антиадгезивные свойства NO. В механизмах регуляции мозгового кровотока принимает участие NO, как нейронального, так и экстранейронального происхождения.

Учитывая, что NO - молекула с высокореакционными свойствами, способная проявлять как антиоксидантные свойства (нейтрализация и снижение образования супероксиданиона и других активных форм кислорода) - с одной стороны), а с другой - прооксидантные свойства (образование пероксинитрита), возник вопрос о его роли в повреждении головного мозга ишемического генеза.

Для выяснения роли NO в патогенезе ишемических повреждений головного мозга проведены исследования у крыс с субтотальной ишемией головного мозга с использованием субстрата NO-синтазы L-аргинина, не-селективного ингибитора NOS - метилового эфира  $N_{\omega}$ -нитро-L-Аргинина (L-NAME), обладающего выраженным ингибиторным действием в отношении эндотелиальной изоформы NOS и не влияющего на активность индуцируемой изоформы фермента, а также относительно селективных ингибиторов - S-метилизотиомочевин - ингибитора индуцируемой изоформы и 7-нитроиндазола, обладающего наиболее выраженным ингибирующим действием в отношении нейрональной изоформы NO-синтазы [3].

В результате изолированного использования данных ингибиторов, а также комбинированного использования ингибиторов нейрональной и индуцируемой изоформ NO-синтазы и L-аргинина с помощью комплекса морфологических, биохимических и функциональных методов, позволяющих оценивать выраженность ишемических повреждений, а также участие в них окислительных, воспалительных и других механизмов развития, установлены различия каждого из компонентов нитроксидазной системы головного мозга и продуцируемых ими пулов NO в патогенезе ишемических повреждений головного мозга [4, 5, 6].

В частности, показано, что патогенез повреждений головного мозга в острый период ишемии головного мозга обусловлен участием NO, генерируемого pNOS. Установлено, что в условиях дефицита субстрата NOS L-

аргинина, потребность в котором при ишемических процессах возрастает из-за активации эксайтотоксических механизмов, активирующих nNOS, усиливается активность окислительных процессов, а введение L-аргинина способствует образованию NO и уменьшению выраженности ишемического повреждения.

Поздние повреждения головного мозга при его субтотальной ишемии обусловлены в большей степени NO макрофагального происхождения. Именно за счет активации воспалительных процессов происходит расширение зоны ишемического повреждения головного мозга в поздний период. Учитывая, что индуцируемая изоформа NOS отвечает за продукцию NO в тысячу раз превышающую количество NO, образующееся конститутивными изоформами NOS, очевидно, что гиперпродукция NO и образование пероксинитрита и других прооксидантов при участии iNOS является существенным механизмом ишемических повреждений головного мозга в поздний период.

Исследования, проведенные с использованием ингибиторов nNOS и iNOS, а также L-аргинина показали важность сохранения и поддержания активности eNOS в профилактике ишемических повреждений головного мозга. О защитной роли eNOS свидетельствует неблагоприятное течение ИГМ после введения неселективного ингибитора NOS - L-NAME, обладающего выраженным ингибирующим действием в отношении eNOS. Очевидно, что роль, образующегося оксида азота при участии eNOS заключается в ауторегуляции мозгового кровотока, реализации антитромбогенных эффектов, что важно для коррекции нарушений, инициируемых воздействием ишемического фактора.

Таким образом, роль компонентов нитрергической системы и продуцируемых ими пулов NO в патогенезе повреждений головного мозга ишемического характера является неоднозначной. NO нейронального и макрофагального происхождения выполняет патогенную, усугубляющую повреждение головного мозга роль, в то время как NO, образуемый эндотелиальной изоформой NOS, отвечает за гемодинамические эффекты в компенсации мозгового кровотока. Недостаток же NO эндотелиального происхождения приводит к усугублению повреждения в связи с выполнением им важнейших ауторегуляторных и гомеостатических функций. Использование результатов о неоднозначной роли оксида азота, продуцируемого при участии трех основных изоформ NO-синтазы, может использоваться в разработке коррекции ранних и поздних повреждений головного мозга ишемического генеза.

Литература:

1. Максимович Н. Е. Понятие о нитрооксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников// Ж-л ГрГМУ.- 2003. - № 4. - С.7-11.
2. Максимович Н. Е. Понятие о нитрооксидергической системе мозга. Роль экстранейрональных источников// Журнал ГрГМУ.- 2004. - №1. - С.3-5.
3. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия// Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция/ Под ред. Н. Н. Петрищева. - СПб.: Изд-во СПбГМУ. - 2003. - С. 4-38.
4. Максимович Н. Е. Возможности использования модуляторов образования оксида азота для коррекции воспалительного процесса в мозге крыс при его ишемии-реперфузии // Иммунология, аллергология, инфектология // 2003. - №3. - С. 14 - 17.
5. Maksimovich N. E. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthase modulators // Hypoxia medical. - 2004.-V.(1-2).-P.20- 23.
6. Maksimovich N., Zinchuk V., Maslakov D. The degree of oxidative stress in the rat brain during ischemia and reperfusion in conditions of correction of the L-arginine-NO system // Neuroscience and Behavioral Physiol. - 2006. - V. 36, № 4. - P. 373 - 378.

## **РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ЗАЩИТЕ И ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

**Манухина Е.Б.<sup>1</sup>, Дауни Г.Ф.<sup>2</sup>, Маллет Р.Т.<sup>2</sup>, Малышев И.Ю.<sup>3</sup>**

*ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Россия;*

*\*Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, США  
Московский Государственный медико-стоматологический университет,  
Россия*

Одной из наиболее опасных для жизни ситуаций является снижение поступления кислорода к жизненно важным органам. Интерес к эффектам гипоксии обусловлен, с одной стороны, необходимостью раскрыть патофизиологические механизмы кардиореспираторных заболеваний и с другой стороны – важностью понимания адаптивных изменений в организме в ответ на снижение поступления кислорода.

Протоколы, используемые при изучении адаптации к гипоксии, сильно варьируют – от 3-12 сравнительно коротких (2-10 мин) сеансов гипоксии, чередующихся с 2-20-мин нормоксии в один и тот же день до гипоксических воздействий, которые длятся от 1 до 12 часов в течение 2-90 дней подряд. Применяются также синусоидальные или осциллирующие циклы, состоящие в чередовании гипоксии/нормоксии по 30-90 сек в течение 7-8 часов 30-70 дней подряд. Именно режим гипоксического воздействия, по-видимому, определяет, что будет ответной реакцией – повышение резистентности организма или развитие патологии [1].